Inhaltsstoffe und Wertbestimmung von *Aloe*-Drogen und ihren Zubereitungen

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

verfaßt und

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Bernhard Ball

aus

Ludwigshafen a Rh.

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Tag der mündl. Prüfung:

20. Dez. 1954

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

https://archive.org/details/IA41549822_0200

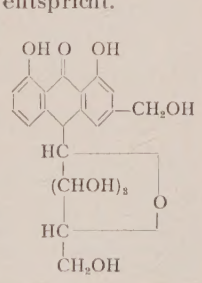
Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg;
Direktor: Professor Dr. R. Dietzel

Inhaltsstoffe und Wertbestimmung von *Aloe*-Drogen und ihren Zubereitungen*)

Herrn Professor Dr. Karl W. Rosenmund zum 70. Geburtstag gewidmet

Von Privatdozent Dr. H. Auterhoff und Apotheker B. Ball**)

Aloe ist die am wenigsten leicht zu beurteilende Anthrachinondroge. Für pharmakologische Teste fehlt es an einem geeigneten Versuchstier und zuverlässige chemische Gehaltsbestimmungen sind bisher nicht bekannt geworden. Die Erfassung des offensichtlich wichtigsten Bestandteiles, des Aloins, macht Schwierigkeiten, da Aloin kein hydrolysierbares Glykosid, sondern eine Glykosyl-Verbindung ist, deren C-C-Bindung zwischen dem Anthrazen-Gerüst und dem Zuckeranteil weder mit Säuren noch mit Laugen quantitativ gespalten werden kann. Diese Eigenschaft hat die Konstitutionsaufklärung des Aloins erschwert und verzögert. Erst H. Mühlemann [1] gelang die Aufstellung einer Aloin-Formel (I), die allen Anforderungen entspricht.



Ein Faktor von ungeklärter Bedeutung ist weiterhin das Aloe-Harz, das A. Tschirch u. Mitarb. als p-Cumarsäure- bzw. Zimtsäureester eines „Resinotannols" formuliert haben [2—5].

Als Ausdruck der Beurteilungsschwierigkeiten findet man in den offizinellen Arzneibüchern ganz verschiedenartige *Aloe*-Sorten als gleichwertig zugelassen. Auch über die vorteilhafteste Zubereitung herrscht keine einheitliche Meinung (Tab. 1).

Pharmakologische Wertbestimmung

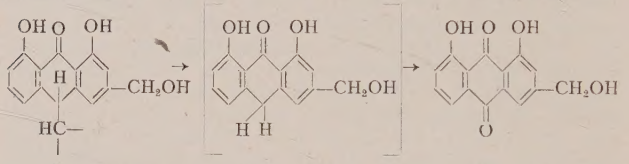
Um bei der Maus, dem zur Testung von Abführmitteln am häufigsten gebrauchten Versuchstier, mit *Aloe*-Präparaten eine Abführwirkung zu erreichen, muß man durchschnittlich jedem Tier per os 50 bis 90 mg zuführen. Diese Dosis ist unphysiologisch hoch, was dadurch veranschaulicht wird, daß einem Menschen von 70 kg Körpergewicht bei gleicher Empfindlichkeit 125 bis 225 g gegeben werden müßten. Trotz dieser Über-

*) 7. Mitteilung: Anthrachinone; 6. Mitt.: E. W. Neuhoff u. H. Auterhoff, Dtsch. Ap. Ztg. **94**, 541 (1954).

**) Dissertation Würzburg 1954.

Zur quantitativen Erfassung von Aloin (I) mittels der Borntraeger-Reaktion muß eine vollständige Spaltung in *Aloe*-Emodin-Anthron (II) und anschließende Oxydation zu Aloe-Emodin (III) erreicht werden.

Versuche, Aloin in saurem oder alkalischem Milieu quantitativ zu spalten, verliefen mehr oder weniger ne-



I. II. III.

gativ. Das geeignetste Oxydationsmittel schien Eisen-3-chlorid zu sein. Dieses Reagens ist von S. R. Cahn u. J. L. Simonsen [19] zur präparativen Darstellung von Aloe-Emodin eingeführt und von A. Stoll, B. Becker u. W. Kußmaul [20] in vereinfachter Form ebenfalls für präparative Zwecke verwendet worden. Um aber die Eisen-3-chlorid-Reaktion für quantitative Aloin-Bestimmungen in Drogen ausnutzen zu können, müssen zahlreiche Bedingungen eingehalten werden. Am günstigsten erwies es sich, die Oxydation in azetonigem Milieu durchzuführen und das entstandene Emodin aus mineralsaurer wäßriger Suspension mit n-Butanol zu extrahieren. Da Butanol Anthrachinone so gut löst, daß man diese der Butanollösung quantitativ praktisch nicht mehr entziehen kann, gingen wir dazu über, die butanolischen *Aloe*-Emodin-Lösungen mit dem von R. Fischer u. E. Buchegger vorgeschlagenen Laugegemisch und Methanol zu versetzen und diese Lösungen direkt photometrisch zu messen.

Die Absorptionskurve von *Aloe*-Emodin in wäßrigem oder butanolisch-methanolischem Gemisch von Natronlauge und Ammoniak zeigt im Pulfrich-Photometer ein Maximum bei 530 mμ. W. Kußmaul u. B. Becker [21], neuerdings auch J. W. Fairbairn u. G. E. D. H. Mahran [22], fanden das Maximum bei 500 mμ, was aber darauf zurückzuführen ist, daß diese Autoren die Farbreaktion mit Wasserstoffperoxyd durchgeführt haben. Die nach visuellen Messungen im Pulfrich-Photometer aufgestellte Eichkurve für *Aloe*-Emodin deckt sich mit der Istizin-Kurve. *Aloe*-Emodin ist dabei ebenso wie das von F. Neuwald als Eichsubstanz vorgeschlagene *Frangula*-Emodin leichter löslich als Istizin und zur Aufstellung von Bezugskurven geeigneter als dieses.

Messungen im Pulfrich-Photometer sind für Aloin-Bestimmungen nach unserer Aufarbeitungsmethode aber doch nicht geeignet; denn durch Eisenchlorid-Oxydation entsteht keine so einheitliche Rotfärbung, daß mit dem abgelesenen Extinktionswert bei Verwendung des relativ streng monochromatischen Pulf-

rich-Filters S 53 der theoretisch zu erwartende Emodin-Anteil erfaßt wird. Wir stellten daher eine Eichkurve mit grünen Glasfiltern (VG 9) im Lange-Kolorimeter auf. Wenn man hier über eine Extinktion von etwa 0,3 — entsprechend etwa 0,4 mg *Aloe*-Emodin in 100 cm^3 Meßlösung — nicht hinausgeht, so findet man eingesetztes Aloin unter Berücksichtigung der Fehlergrenzen 100%ig wieder. Es ist dies ein Beispiel prinzipieller Art dafür, daß man nicht ganz einheitliche Farblösungen, wie sie bei Aufarbeitung von Drogen oft entstehen, nicht mit zu genauen Geräten messen darf.

Ergebnisse

Stellt man die mit Hilfe von Versuchspersonen ermittelten Wirkungswerte den gefundenen Aloin-Gehalten der verabfolgten Präparate gegenüber, so wird eine rationelle Beurteilung von *Aloe*-Zubereitungen möglich. Diesbezügliche Zahlen sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Aus den in Tab. 2 dargestellten Ergebnissen geht hervor:

1. Für die Wirkung von *Aloe*-Präparaten am Menschen ist in erster Linie der Aloin-Gehalt der Zubereitungen maßgebend. Das aloinarme Harz (VI) zeigte keine Wirkung. Die Bedeutung des Aloins ergibt sich auch aus der Versuchsreihe, in der kristallisiertes Aloin (VIII), Aloetin Merck (IX) und Kap-*Aloe* (I) in Mengen verabfolgt wurden, die in bezug auf Aloin einander entsprachen. Relativ am besten beurteilt wurde dabei das kristallisierte Aloin; nur trat hier die Wirkung erst durchschnittlich nach 24 h auf, also 8 bis 10 h später als bei Droge und Extrakten.

2. Die in der USP. XIV für Aloin angegebene Einzeldosis von 15 mg war bei unseren Versuchspersonen zu niedrig. Zutreffender ist die Angabe der Brit. Pharm. 1953 mit 15 bis 60 mg, wenn man nicht sogar die höhere Zahl allein als Normdosis annehmen will.

3. Ein Vergleich der Droge (I) mit wäßrigem DAB. 6-Extrakt (II) und azetonigem Pharm. Helv.-Extrakt (III) zeigt, daß die Wirkung nicht allzu unterschiedlich ist. Es besteht aber die deutliche Tendenz, das wäßrige Extrakt besser zu beurteilen. Gegen das Azetonextrakt spricht auch die in Tab. 2 nicht vermerkte Beobachtung, daß im Gegensatz zu I und II bei III relativ am häufigsten nach Einnahme einer Pille = 300 mg überhaupt keine Wirkung eintrat.

4. Was die „Leibschmerz-erregende Komponente" anbelangt, die H. Kiefer durch Azetonextraktion zu

Tabelle 2: Aloin-Gehalt und Wirkung verschiedener Präparate

Zubereitung	Präpar. Ausbeute	Aloin-Gehalt	Abführwirkung am Menschen (insgesamt 69 Personen)	ED_{50} an der Maus (in Klammern Werte von H. Kiefer [6])
I. Kap-*Aloe*	—	30,9%	24 Pers. von 45 bezeichneten II als besser wirksam wie I und III.	50 mg (40 mg)
II. Wässerig. Extr.	~60%	36,8%		55 mg (60 mg)
III. Azeton-Extr.	~90%	34,4%		55 mg (55 mg)
IV. Rückstand der wäßr. Extr.	~40%	23,6%	—	55 mg (50 mg)
V. Methanol-Essigester-Extr.	77%	37,6%	10 von 11 Pers. bezeichneten VI als wirkungslos. Beim Vergleich von V u. VII bezeichneten 5 Pers. V u. 6 Pers. VII als besser wirksam	61 mg
VI. Rückstand der Methanol-Essigester-Extr.	20%	10,0%		57 mg
VII. Mit NH_3 umgelöste Droge	94%	32,0%		41 mg
VIII. Krist. Aloin Smp. 147°	—	99,7%	13 Pers. bezeichneten VIII, IX u. I in äquivalenter Dosierung (93 mg, 220 mg u. 300 mg) als etwa gleich gut wirksam, mit Tendenz VIII zu bevorzugen.	bis 60 mg noch ohne Wirkung
IX. Aloin amorph (Aloetin) Merck	—	42,6%		145 mg
X. Aloin USP XIII	—	97,4%	—	53 mg
XI. Aden-*Aloe*	—	13,5%	—	55 mg
XII. Barbados-*Aloe**)	—	52,0%	—	40 mg
XIII. Curacao-*Aloe**)	—	52,2%	—	40 mg
XIV. Sokotrina-*Aloe**)	—	33,5%	—	77 mg

*) Barbados und Curacao-*Aloe* sind gemäß USP XIV u. BP 53 identisch; ob das darin enthaltene Aloin mit Kap-Aloin identisch ist, wurde bisher nicht untersucht.

eliminieren glaubte, so können wir dieser Auffassung nicht zustimmen; geringe Leibschmerzen und Blähungen sind bei allen untersuchten *Aloe*-Präparaten sehr unregelmäßig und oft bei den gleichen, offensichtlich empfindlichen Versuchspersonen aufgetreten. Relativ am seltensten wurde beim wäßrigen DAB. 6-Extrakt über unangenehme Nebenwirkungen geklagt.

5. Wertet man dagegen Mäuseversuche aus, so erhält man ein falsches Bild. Das beim Menschen gut wirksame reine Aloin ist bei der Maus bedeutend unwirksamer als *Aloe*-Zubereitungen.

Die *Aloe*-Wirkung ist bei der Maus sehr stark von der Jahreszeit abhängig. Für die gleiche Droge wurde in den Monaten März bis Mai eine ED_{50} von 50 bis 70 mg bestimmt, im Oktober bis Januar jeweils etwa 85 mg.

Da die der Maus zu verabfolgenden Einzelgaben von *Aloe*-Präparaten sehr hoch sind, wurde eine Charakterisierung der *Aloe*-Wirkung dadurch zu erreichen versucht, daß wir den synergistischen Effekt ausnutzten, der nach unseren Erfahrungen immer auftritt, wenn man verschiedene Anthra-Zubereitungen mischt [23]. Synergismus tritt bei allen Mischungen von *Aloe* mit *Senna, Frangula, Rheum* und *Cascara* auf. Bei Einsatz verschiedener *Aloe*-Zubereitungen sieht man, daß die Größe des synergistischen Effektes vom Aloin-Gehalt abhängt [8].

6. Aus den Zahlen der Tab. 2 ist ersichtlich, daß der chemisch nach unserer Methode ermittelte Aloin-Gehalt von *Aloe*-Zubereitungen ein Maßstab für die Abführwirkung am Menschen ist.

Zur Kenntnis des „Aloe-Harzes"

Trägt man eine kleine Menge eines alkoholischen *Aloe*-Auszuges auf geeignetes Papier auf, chromatographiert mit wassergesättigtem Butanol, besprüht mit Lauge und trocknet durch gelindes Erwärmen, so sieht man unter der UV-Lampe 3 Flecken, die bei Verwendung von Schleicher-Schüll-Papier 2043b (alt) im Mittel die RF-Werte von 0,38—0,65—0,80 haben.

1. Die Substanz mit dem RF-Wert 0,38 identifizierten wir als p-Cumarsäure. Der Fleck fluoresziert im UV-Licht schon vor Behandlung mit Natronlauge violett. Freie p-Cumarsäure kommt entgegen älteren Ansichten nach unseren papierchromatographischen Untersuchungen nicht nur in handelsüblichen Kap-Drogen und ihren Zubereitungen vor; sie ließ sich auch im frischen Saft einer Kap-*Aloe*-Pflanze aus dem Botanischen Garten der Universität Würzburg nachweisen.

2. Die Substanz mit dem RF-Wert 0,65 ist Aloin. Der Fleck erscheint im UV-Licht vor Behandlung mit Natronlauge leicht rötlich und nimmt durch Natronlauge eine gelbliche Färbung an.

3. Die Substanz mit dem RF-Wert 0,80 ist erst nach Behandlung mit Natronlauge sichtbar; sie fluoresziert auf dem Papier unter der UV-Lampe bläulich-violett und ist ein wichtiger Bestandteil des Kap-*Aloe*-„Harzes" bzw. das Harz selber.

„*Aloe*-Harz" wurde von Tschirsch u. Mitarb. in der Weise hergestellt, daß sie die Droge mit Alkohol

digerierten und die alkoholische Lösung in schwach angesäuertes Wasser gossen. Das ausfallende Produkt wurde „mehrmals" umgefällt und dann relativ willkürlich als „Rein-Harz" bezeichnet [2—5]. Wir haben dagegen jede Einzelfraktion mit Hilfe unserer Aloin-Bestimmungs-Methode und der Papierchromatographie untersucht. Es zeigte sich hierbei, daß z. B. die 4. Fällung noch 17% Aloin enthielt und bei der Papier-Chromatographie alle drei Flecken ergab. Erst ab etwa der 8. Fällung wurde der Aloingehalt so gering, daß eine sichere Bestimmung nicht mehr möglich war. Dieses „Harz" ergab bei der Papier-Chromatographie auch nur einen Flecken mit dem mittleren RF-Wert 0,80. Als einheitlich ist es aber immer noch nicht zu bezeichnen, denn wir fanden, daß man durch Lösen in Azeton weitere Begleitstoffe eliminieren kann. Das so gewonnene Harz (etwa 10% der *Aloe*-Droge) wurde in Aethanol gelöst und mit Aether gefällt.

Die Fällungen wurden solange wiederholt, bis der Kohlenstoff-Gehalt sich nicht mehr änderte. Nach 3- bis 4maligem Umfällen wird im Mittel ein Wert von 60,4% C erreicht. Dieses Harz ist ein graubraunes, in lipophilen Lösungsmitteln wie Aether, Benzol, Benzin und Chloroform praktisch unlösliches Pulver. Ein Teil löst sich in etwa 15 Teilen Aethanol mit dunkelbrauner Farbe. Die UV-Absorptionskurve zeigt ein ausgeprägtes Maximum bei 300 mμ.

Hydrolysiert man das Harz im Alkalischen, so entsteht p-Cumarsäure und eine flüchtige Säure, die wir papierchromatographisch und mit Hilfe der Jod-Lanthan-Reaktion [24] als Essigsäure identifizierten. Der Essigsäure-Gehalt wurde im Mittel mit 13%, der p-Cumarsäure-Gehalt mit 12% bestimmt. In der Hydrolyseflüssigkeit bleibt ein in Wasser und Äther unlöslicher brauner Rückstand zurück, der nach Tschirch als Resinotannol bezeichnet wird. Die UV-Absorptionskurve des Resinotannols zeigt erwartungsgemäß kein so ausgeprägtes Maximum wie das Harz. Der Kohlenstoff-Gehalt wurde in verschiedenen Herstellungschargen im Mittel mit 63,6% bestimmt.

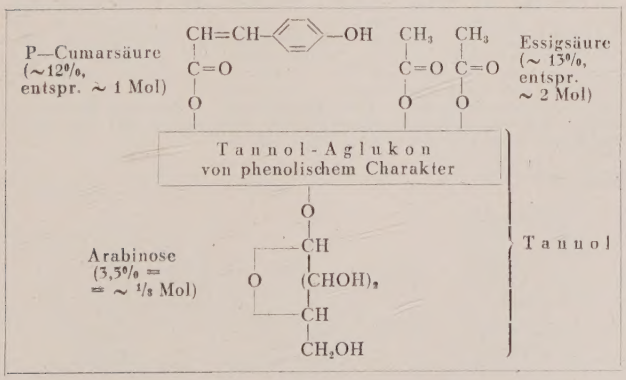
Bei einem Gehalt von 12% p-Cumarsäure errechnet man — Einheitlichkeit des untersuchten Harzes vorausgesetzt — als kleinstes mögliches Molekulargewicht für eine Einheit p-Cumarsäure-Tannol-Ester die Zahl von 1370. Dieses Ergebnis entspricht nicht den Angaben von Tschirch u. Klaveness [3], die für Kap-*Aloe*-Resinotannol den Wert von 63,93% C ermittelten und die Formel $C_{22}H_{22}O_8$ angaben (entspr. M. G. 414).

Aschan [4] fand für das dem Kap-*Aloe*-Resinotannol ähnliche, wenn nicht sogar identische „Feraloresinotannol" den Kohlenstoffgehalt von 68,06% und stellte die Formel $C_{20}H_{18}O_6$ auf. Da sich aber weder Harz noch Tannol bisher kristallisieren oder in kristalline Derivate überführen ließen und zudem auch keine genauen Molekulargewichte bestimmt werden können, ist die Aufstellung präziser Formeln u. E. nicht möglich.

Das Tannol löst sich relativ schwer in Aethanol. Versetzt man alkoholische Lösungen mit Äther, so fällt ein gelbes, flockiges Produkt aus, das beim Stehen an der Luft braun anläuft. Es ist gut löslich in Alkalien und etwa 30%iger Essigsäure; beim Ausgießen dieser Lösungen in 5—10%ige Salzsäure fällt die Substanz in braunen Flocken aus.

Zur weiteren Charakterisierung des Tannols haben wir dieses mit Säuren in der Hitze hydrolytisch gespalten und dabei die Entstehung eines Zuckers papierchromatographisch nachweisen können, der in zwei verschiedenen Lösungsmitteln den gleichen RF-Wert wie Arabinose hat. Quantitativ ermittelten wir nach der Methode Schoorl-Luff im Mittel 3,5% reduzierenden Zucker (ber. auf Arabinose); zur Kontrolle dieses Wertes wurden Papierchromatogramme mit Triphenyltetrazoliumchlorid entwickelt und das ausgeschiedene Formazan photometrisch bestimmt. Diese Methode ergab 3,6% reduzierenden Zucker.

Läßt man auf ein von p-Cumarsäure sorgfältig befreites, mit Alkali hergestelltes Tannol rauchende Salpetersäure einwirken, so kann man aus dem Ansatz Pikrinsäure isolieren. 200 mg Tannol gaben z. B. 20 mg Pikrinsäure, die mittels der Isopurpursäure-Re-



aktion und papierchromatographisch identifiziert wurde. Die Entstehung von Pikrinsäure läßt sich mit der Annahme deuten, daß im Tannol aromatische Ringe mit phenolischem Hydroxyl vorliegen. Hierfür spricht auch das Ergebnis katalytischer Hydrierung; das Hydrierungsprodukt gibt keine Eisen-Reaktion und bräunt sich nach Fällung aus organischen Lösungsmitteln an der Luft nicht mehr.

Zusammenfassend ergibt sich für das *Aloe*-Harz nach unseren Versuchen vorstehendes Aufbauschema (S. 11)

Hydrolysiert man *Aloe*-Harz alkalisch, so werden die Säuren abgespalten und man erhält das arabinosehaltige Tannol; hydrolysiert man in mineralsaurem Milieu so wird die glykosidische Bindung gespalten; die Ausbeute an p-Cumarsäure ist dabei unvollständig. Ein zucker- und säurefreies „Tannol-Aglukon" erhält man durch alkalische und anschließend mineralsaure Hydrolyse.

Beschreibung der Versuche

Aloin-Bestimmungsmethode

Etwa 20 mg *Aloe*-Präparat werden genau gewogen, in einem 100 cm³-Kölbchen mit 1 cm³ 25%iger Eisen-3-chlorid-Lösung (=Liq. Ferri sesquichlorati DAB. 6 + Aq. aa) und 10 cm³ Azeton versetzt und 3 h auf dem Wasserbade am Rückflußkühler im Sieden gehalten. Anschließend wird ohne Kühler 1 h lang weitererhitzt und die Lösung dabei völlig zur Trockene eingedampft. Man fügt 20 cm³ n-Butanol hinzu, erwärmt 5 min und spült die Lösung mit wenig Wasser in einen 500 cm³ Scheidetrichter. Das Kölbchen wird nacheinander mit 15 cm³ 5%iger Salzsäure und 15 cm³ Butanol jeweils über freier Flamme vorsichtig zum schwachen Sieden erhitzt und alle Lösungen im Scheidetrichter vereinigt. Nach kräftigem Schütteln und Trennung der Zonen wird die wässerige Phase verworfen. Die Butanolphase wird nochmals mit 15 cm³ 5%iger Salzsäure gereinigt und darauf durch einen kleinen Wattebausch in ein 100 cm³ Meßkölbchen filtriert. Man spült mit 30 cm³ Methanol nach und füllt mit Laugengemisch (5% NaOH + 2% NH_3) auf 100 cm³ auf. Nach kräftigem Schütteln läßt man 15 min stehen. Zur Messung verdünnt man 5 cm³ mit Laugengemisch auf 100 cm³, füllt die Lösung nach vollständiger Mischung in eine 100 ml-Küvette des Lange-Kolorimeters und bestimmt die Extinktion unter Verwendung der Glasfilter VG 9. Der abgelesene Wert soll 0,3 nicht überschreiten; anderenfalls ist die Lösung entsprechend zu verdünnen. Der Aloingehalt in 100 cm³ Meßlösung ergibt sich aus der mit *Aloe*-Emodin aufgestellten und auf Aloin umgerechneten Eichkurve (Tab. 3):

Tabelle 3

Aloe-Emodin	Aloin	E
0,068 mg	0,1 mg	0,038
0,133	0,2	0,114
0,192	0,3	0,165
0,266	0,4	0,216
0,346	0,5	0,268

Die Vorschrift zur Bestimmung des Aloingehaltes ist auch zur Erfassung des Gesamt-Anthrachinon-Aglukon-Gehaltes von handelsüblichen *Aloe*-Kombinationspräparaten mit anderen Anthra-Drogen geeignet, denn mittels der „Eisessigmethode" [25] erfaßt man alle Anthra-Derivate mit Ausnahme von Aloin.

Papierchromatographischer Nachweis genuiner *Aloe*-Bestandteile

Lösungsmittel: wassergesättigtes Butanol. Entwicklung: mit n/10 NaOH und Trocknung bei 80—100°. Papier: Schleicher-Schüll 2043 verschiedener Ausführung. Am geeignetsten ist 2043 b (alte Bezeichnung) (Tab. 4).

Tabelle 4

Substanz	2043 b (alt)	2043 a (alt)	2043 b Mgl
p-Cumarsäure	0,38	0,14	0,47
Aloin	0,65	0,36	0,64
Harz	0,80	0,48	0,78

Curacao- u. Socotrina-*Aloe* gaben die gleichen Punkte. Aden-*Aloe* gab keinen p- Cumarsäure-Flecken.

Darstellung des Roh-Harzes aus Kap-*Aloe*

a) 500 g Droge wurden in etwa 400 cm³ Alkohol unter Erwärmen gelöst und die Lösung in 5000 cm³ 0,5%ige HCl gegossen. Auf die gleiche Weise, aber mit jeweils etwa 200 cm³ Alkohol, wurde 10mal umgefällt.

Ausbeute: 58 g Rohharz (= 11,5% der angesetzten Drogenmenge).

b) 500 g Droge wurden in 1000 cm³ etwa 2,5%iger Ammoniak-Lösung unter Erwärmen gelöst und allmählich in etwa 3000 cm³ 5%ige HCl mit 2,5 kg Eis filtriert. Das ausgefallene Produkt wurde in 250 cm³ Methanol unter Erwärmen gelöst und mit 1000 cm³ 1%ige HCl und 2 kg Eis gefällt. Das Umfällen wurde 11mal wiederholt. Ausbeute: 75,0 Rohharz (= 15% der angesetzten Drogenmenge)

Reinigung des Rohharzes

a) Umlösen des durch Fällen alkoholischer Lösungen gewonnenen Rohharzes mit Azeton: 58 g Rohharz gaben 54 g azetonlösliches Produkt.

b) 42,5 g des nach der Ammoniak-Methode gewonnenen Harzes gaben nur 30 g azetonlösliches Harz. Der braunschwarze Azetonrückstand zeigte im Papierchromatogramm nicht mehr den Flekken vom RF-Wert 0,78; nach Löslichkeitseigenschaften, UV-Spektrum und sonstigem Verhalten gleicht das Azetonunlösliche weitgehend dem Tannol.

Elementaranalysen:	C %	H %
Azetonlösliches Harz	62,55	5,53
1mal aus Alkohol mit Äther umgefällt	61,05	5,25
3mal aus Alkohol mit Äther umgefällt	60,63	5,39
Chromatographisch gereinigtes Reinharz	60,40	5,85
3mal aus versch. organ. Lösungsmitteln umgefälltes Harz	60,29	5,81
Mittelwerte der 3 letzten Analysen:	60,4	5,7

***Aloe*-Harz-Hydrolyse-Versuche**

Tabelle 5.

Substanz	Hydrolyse	p-Cumarsäure-Gehalt (UV-spektrometrisch im sauren Aetherextrakt ermittelt)	Ausbeuten an Tannol - nach Hydrolyse mit HCl ausgefällt mit Alkohol/Aether gereinigt
100 mg Harz aus Al_2O_3-Chromatographie	25 cm³ 15%ig. NaOH ,1 h gekocht	16%	41%
1 g Reinharz	100 cm³ 5%ig. $Ba(OH)_2$, 1,5 h gekocht	11,2%	82%
1 g Reinharz	10 cm³ 10%ig. NaOH, 1 h gekocht	11,8%	45%
0,2 g Reinharz	25 cm³ 15%ig. NaOH, 1 h gekocht	10%	67%
Zum Vergleich: 80 mg Tannol	10 cm³ 10%ig. NaOH, 2 h gekocht	0	90%

Elementaranalysen des Tannols, verschiedene Herstellungschargen:

1.	63,05 C	5,65 H
2.	64,17	5,23
Mittel:	63,6	5,4

Harz-Aglukon: 65,11 C 5,74 H

p-Cumarsäure

Aus 100 g Kap-*Aloe* wurden nach alkalischer Hydrolyse 2,3 g schmelzpunktreine p-Cumarsäure hergestellt. Da das Harz 12% p-Cumarsäure enthält, entspricht die Ausbeute einem Gehalt von etwa 20% Harz in der Droge, was die präparativen Harzdarstellungsversuche in Annäherung bestätigen.

p-Cumarsäure M. G. 164,154

ber.	65,86 C	4,91 H 29,23 O
gef.	65,84	4,90 —

Nachweis und Bestimmung des Zuckeranteils

Je 1 g *Aloe*-Harz bzw. p-cumarsäurefreies Tannol wurde mit Säure hydrolysiert (10%ig. H_2SO_4, 2 h), das „Tannol-Aglukon" abfiltriert, die freie Säure mit Äther ausgeschüttelt, die wäßrige gelbbraune Lösung papierchromatographisch auf Zucker untersucht und der Anteil an reduzierendem Zucker bestimmt.

Identifizierung:

1. Lösungsmittel : organische Phase der Mischung : Butanol-Eisessig-Wasser (4 : 1 : 5).

2. Lösungsmittel : organische Phase der Mischung : Butanol-Pyridin-Wasser (6 : 4 : 3).

Entwickeln:

a) Anilin-Phthalat [26]

b) 4%ige TTC-Lösung + 2 n-NaOH aa [27].

Mit beiden Lösungsmitteln und Entwicklungsreagentien und auf verschiedenen Papieren (Schleicher-Schüll 2043 a und b, Mgl und Gl) hatte der zu identifizierende Zucker die gleichen RF-Werte wie authentische l(+)-Arabinose.

Bestimmung:

1. Die Zuckerlösung wurde mit NaOH neutralisiert, eingedunstet und mit 25 cm³ Pyridin extrahiert. Von der Pyridin-Lösung wurden verschiedene Mengen (20, 40, 60 mm³) auf Papier aufgetragen und chromatographiert. Entwickelt wurde mit TTC, das gebildete Formazan mit einer Mischung von Chloroform-Äthanol und konz. HCl (50 : 50 : 2) eluiert und im Pulfrich-Photometer gemessen (2 cm Küvetten, Filter S 53; Eichkurve mit ebenso behandelter Arabinose). Mittelwert: 3,6% reduzierender Zucker im Harz. Nähere Angaben über die Durchführung dieser von den Versuchsbedingungen sehr abhängigen Reaktion werden von H. Auterhoff u. H. Demleitner veröffentlicht werden.

2. 25 cm³ des sauren zuckerhaltigen Filtrates wurden mit 25 cm³ Luff'scher Lösung 10 min gekocht. Nach der Cupri-Methode wurden 3 g KJ, 25 cm³ 25%ige H_2SO_4 zugesetzt und mit n/10-Thiosulfat-Lösung titriert [28]. Der Blindversuch wurde abgezogen. Mittelwert aus 2 Hydrolyse-Ansätzen: 3,5% reduzierender Zucker, berechnet auf Arabinose.

Nitrierung des Tannols

200 mg eines durch Hydrolyse mit Lauge hergestellten, p-cumarsäurefreien Tannols wurden mit 10 cm³ rauchender Salpetersäure einige Stunden erwärmt. Man verdünnte mit Wasser und extrahierte mit Äther. Aus dem Äther wurden etwa 20 mg Pikrinsäure gewonnen. Identifizierung: Papierchromatographie mit Butanol-Wasser. RF-Wert der zu prüfenden Substanz und authentischer Pikrinsäure 0,58.

Hydrierung des Tannols

100 mg Tannol wurden in Äthanol gelöst und in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert. Nach 2 h wurde kein Wasserstoff mehr aufgenommen. Verbrauch: 20,8 cm³ bei 20°, 740 mm entspr. 1,701 mg Wasserstoff.

Methylierung des Tannols:

500 mg Tannol wurden in 20 cm³ 2n-NaOH gelöst und mit 5 g Dimethylsulfat versetzt. Nach Eintritt der Reaktion fügte man 10 cm³ 2n-NaOH hinzu und erhitzte 30 min am Rückflußkühler. Nach dem Erkalten wurde das Produkt mit Säure ausgefällt, in Azeton-Alkohol gelöst und mit Äther umgefällt. Methoxyl-Gehalt: 15,2%.

Wir danken Herrn Prof. Dr. Dr. W. Neumann, Direktor des Pharmakologischen Institutes der Universität Würzburg, für sein Interesse und Frau E. Schoetensack für die Durchführung von Tierversuchen. Den Firmen Boxberger, Bad Kissingen, und E. Merck, Darmstadt sind wir für die Überlassung von Untersuchungsmaterial zu Dank verpflichtet.

Literatur:

[1] Mühlemann, H., Pharm. acta Helv. **27**, 17 (1952)
[2] Tschirch, A. u. Pedersen, G., Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **236**, 200 (1898)
[3] Ttschirch, A. u. Klaveness, J., Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. Pharm. Ges. **239**, 231, 241 (1901)
[4] Aschan, J., Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. Pharm. Ges. **241**, 340 (1903)
[5] Tschirch, A. u. Hoffbauer, R., Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. Pharm. Ges. **243**, 399 (1905)
[6] Kiefer, H., Diss. Basel 1925
[7] Mestwerdt, G., Diss. Würzburg 1952
[8] Auterhoff, H., Planta medica **1**, 97 (1953)
[9] Führer, H., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **105**, 249 (1925)
[10] Hazleton, L. W., J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. **33**, 170 (1944); ref. v. Fairbairn [11]
[11] Fairbairn, J. W., Pharm. Weekblad **87**, 697 (1952)
[12] Viehoever, A., Am. J. Pharmac. **107**, 47 (1935); ref. Chem. Zbl. 1935. I. 3512
[13] Intosh, Fr. C. M., Proc. Trans. Nova Scotian Inst. Sci **18**, 53 (1933); ref. Chem. Zbl. 1933, II, 87

[14] Valette, G. u. Leboeuf, H., Ann. pharm. franc. **5**, 89 (1947); ref. Chem. Zbl. (Vlg. Chemie) **1947**, II, 148
[15] Latren, A. R., Shaane, A. B. u. Munch, I. G., J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. **41**, 548 (1952)
[16] Hubacher, M. H., Doernberg, S., Horner, A., J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed. **42**, 23 (1953)
[17] Stone, K. G. u. Furman, H., Analytic. Chem. **19**, 105 (1947); ref. Chem. Zbl. (Akad. Vlg.) **1947**, I, 1390; Chem. Zbl. (Vlg. Chem.) **1947**, II, 1019
[18] Brody, Th. M., Voigt, R. F., Maher, Fr. T., J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. **39**, 666 (1950)
[19] Cahn, R. S. u. Simonsen, J. L., J. chem. Soc. London 1932, 2573
[20] Stoll, A., Becker, B. u. Kußmaul, W., Helv. chim. Acta **32**, 1902 (1949)
[21] Kußmaul, W. u. Becker, B., Helv. chim. Acta **30**, 59 (1947)
[22] Fairbairn, J. W. u. Mahran, G. E. D., J. Pharmacy Pharmacology **5**, 827 (1953)
[23] Auterhoff, H., Arzneim.-Forsch. **3**, 23 (1953)
[24] Tschirch, E., D. chem. Ztg. **1**, 95 (1949); ref. in Pharm. Zhlle **89**, 387 (1950)
[25] Auterhoff, H., D. Ap. Ztg. **91**, 415 (1951)
[26] Cramer, F., Papierchromatographie, Vlg. Chem., 3. Aufl. Weinheim/Bergstr. 1954
[27] Wallenfels, K., Naturw. **37**, 491 (1950)
[28] Beythien, A., Laboratoriumsbuch f. d. Lebensmittelchem., 5. Aufl., Th. Steinkopff, Dresden u. Leipzig 1947